

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-206038

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/43

C 07 D 499/86

識別記号

ADZ

AED

庁内整理番号

7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)9月9日

8213-4C C 07 D 499/00

A

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 抗菌剤

⑯ 特 願 平2-2303

⑰ 出 願 平2(1990)1月8日

⑱ 発 明 者 荒 木 和 彦 大分県中津市大字上池永字畔間1212-4  
⑱ 発 明 者 森 口 明 彦 福岡県築上郡椎田町大字有安68番地  
⑱ 発 明 者 池 田 敬 史 大分県中津市大字永添614-2  
⑱ 発 明 者 横 山 賀 人 福岡県築上郡吉富町大字広津1336  
⑲ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
⑳ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

明 細 書

1. 発明の名称

抗菌剤

2. 特許請求の範囲

(1) 塩酸バカンピシリンおよび2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸1, 1-ジオキシド・1-エトキシカルボニルオキシエチルエステルからなる抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬、特に経口吸収が改善され、かつすぐれた抗菌作用を示す $\beta$ -ラクタマーゼ阻害性抗菌剤に関する。

(従来の技術)

各種細菌感染症の治療剤として、ペニシリン類やセファロsporin類の $\beta$ -ラクタム系抗生物質が広く用いられている。しかしながら、比較的多数の起炎菌については $\beta$ -ラクタマーゼを産生す

ることにより、耐性を獲得し、これら抗生物質の作用が十分に発現しないことが多くなっている。このため、 $\beta$ -ラクタマーゼの作用を減弱させるために、従来から $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤が開発され、実際に、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質と併用、配合またはミューチュアルプロドラッグとして使用されている。

そのような阻害剤の一つとして特開昭59-148788号公報には、2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸1, 1-ジオキシド(以下、YTR-830Hともいう。)、その医薬として許容される塩およびエステルが開示され、さらに、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質との併用についても記載されている。

(発明が解決しようとする課題)

このYTR-830Hは、前記公開公報に記載されているようにアンピシリンとの併用において $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対し、すぐれた効果を

示すものの、経口投与した場合、極めて吸収されにくいという欠点を有する。この問題は、対応するナトリウム塩などの塩でも解決されず、そのため経口吸収が改善された化合物が望まれている。この目的のためにエステル化することは公知であり、前記公開公報にもエステル形成基としてピバロイルオキシメチル、3-フタリジルなどが例示されているものの、それらエステル化合物についての具体的な製造例や、ましてその薬理学的特性については何ら記載されていない。

一方のアンピシリンについても経口吸収が悪いという問題点を有している。

したがって、アンピシリンとYTR-830Hとの併用抗菌剤は経口吸収特性に劣り、その結果、抗菌作用が発揮されないという欠点を有するといえることができる。

本発明の目的は、経口吸収が改善され、かつすぐれた作用効果を示す抗菌剤を提供することにある。

それらの添加剤としては乳糖、コーンスターチ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロースなどをあげることができる。経口投与用製剤としては錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などがあげられ、必要に応じ、錠剤には糖衣またはフィルムコートを施すことが、また、錠剤、顆粒剤には腸溶被膜を施すことができる。

本発明の抗菌剤は、治療対象となる感染症、その起炎菌または患者の症状、年齢、体重等により異なるが、通常成人1日当り塩酸バカンピシリン100～1000mg(力価)、化合物Iを10～1000mg(力価)、好ましくは10～250mgからなる製剤として、これを3～4回に分割して経口投与することができる。

本発明に用いられる化合物Iは、たとえば2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸1,1-ジオキシドまたはその塩と $\alpha$ -ハロ炭酸ジエチル( $\alpha$ -クロロ炭酸ジエチルが好ましい)とを室温、

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、前記課題を解決するべく鋭意研究を重ねた結果、YTR-830Hを上記した公開公報には例示されていない1-エトキシカルボニルオキシエチルエステルとし、かつ、これと塩酸バカンピシリンとを併用することにより、所期の目的が達成されることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、塩酸バカンピシリンおよび2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸1,1-ジオキシド・1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル(以下、化合物Iということもある。)からなる抗菌剤に関する。

本発明の抗菌剤は、化合物Iを塩酸バカンピシリンに対し、通常1～1/10倍量、好ましくは1/2～1/8倍量配合し、これに製薬上よく用いられる賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの添加剤と混合して経口投与用製剤とすることができる。

冷却下または使用した溶媒の沸点までの温度でアセトン、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、あるいはそれらと水との混合溶媒中、必要により脱酸剤(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基)または触媒(ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなど)の存在下に反応させることにより製造される。反応生成物は再結晶法、グラフィー法などにより精製することができる。

(作用)

本発明の抗菌剤は、すぐれた経口吸収特性を示し、高い血中濃度が持続し、生体内で強い $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用を示す。

(実施例)

以下、製造例および製剤処方例により本発明を具体的に説明する。

製造例

2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸 1, 1-ジオキシド 5.0 g、 $\alpha$ -クロル炭酸ジエチル 3.05 g、ヨウ化ナトリウム 3.00 g、炭酸カリウム 1.38 g およびジメチルスルホキシド 50 ml の混合物を 50℃ で 5 時間加熱攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた油状物にエタノールを加え結晶化させることにより、2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸 1, 1-ジオキシド・1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル 2.5 g を得た。融点 133~146℃

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1800, 1780, 1760

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm)

1.34 および 1.38 (t, J=7.3Hz, 3H)、1.38 および 1.41 (s, 3H)、1633 および 1.64 (d, J=5.4Hz, 3H)、3.51 (d, d; J=2.0, 16.1Hz; 1H)、3.60 (d, d; J=3.9,

16.1Hz; 1H)、4.23~4.46 (m, 2H)、4.52 および 4.60 (s, 1H)、4.65~4.69 (m, 1H)、5.00~5.12 (m, 2H)、6.82~6.85 (q, J=5.4Hz, 1H)、7.74 および 7.76 (d, J=1.0Hz, 1H)、7.80 および 7.81 (d, J=1.0Hz, 1H)

また、この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、ベンゼンと酢酸エチル (2:1) 混液で溶離した。最初に溶離したフラクションを合わせ、濃縮して 2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸 1, 1-ジオキシド 1S-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチルエステルの油状物を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1765, 1805

次いで、後に溶離したフラクションを合わせ、濃縮して 2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸 1, 1-ジオキシド 1R-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチルエステルを得た。

上記組成物を混合、造粒の上、打錠して錠剤とする。これに糖衣またはフィルムコートもよい。

#### 製剤処方例 3

塩酸バカンピシリン	300 mg
化合物 I	50 mg
乳糖	350 mg
コーンスターチ	400 mg
	1000 mg

上記組成物からなる顆粒剤を調製する。

#### (発明の効果)

以下、実験例により本発明抗菌剤の有用性を説明する。

#### 実験例 1

1 群 7 匹のマウスにリッチモンド IV b 型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌であるクレブシエラ・ニューモニアエ (K. pneumoniae) TN 1711 を  $6.5 \times 10^6$  細胞/マウスを腹腔内接種して感染させ、1 時間後に各薬剤を経口投与した。7 日間生死を観察し、

融点 172~174℃

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1755, 1780, 1800

#### 製剤処方例 1

塩酸バカンピシリン	250 mg (力価)
化合物 I	125 mg (力価)
乳糖	80 mg
結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	500 mg

上記組成物を混合、造粒してカプセルに充填し、カプセル剤とする。

#### 製剤処方例 2

塩酸バカンピシリン	200 mg (力価)
化合物 I	50 mg (力価)
乳糖	30 mg
結晶セルロース	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
タルク	3 mg
コーンスターチ	5 mg
	300 mg

マウスの生存率からED<sub>50</sub>値(μg/マウス)を求めた。あわせて、最小発育阻止濃度(MIC, μg/ml)も測定した。結果は第1表にまとめた通りである。

第 1 表		
薬 剤	M I C ( μ g / ml )	E D <sub>50</sub> ( μ g / マウス )
BAPC: 化合物 I ( 4 : 1 )	50	4.709
BAPC:YTR-830H ( 4 : 1 )	50	8.978
BRL 25000	25	8.317
SBTPC	> 100	> 10
BAPC	> 1600	> 20

表中、BAPCは塩酸バカンピシリンを、BRL 25000はアモキシシリンとクラブラン酸との2:1配合薬剤を、SBTPCはアンピシリンとスルバクタムの1:1配合薬剤を意味する。なお、BAPCの配合量はアンピシリン換算量である。

次に、参考実験例により本発明に用いられる化

合物Iの特性を説明する。なお、比較化合物としてYTR-830Hを用いた。

#### 参考実験例 1

1群5匹のマウスに試験化合物100mg/kg(力価)を経口投与し、投与後の血中濃度(μg/ml)を測定した。結果を第2表にまとめた。

	第 2 表					
	血中濃度 ( μ g / ml )					
	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間
化合物 I	32.39	17.78	6.58	3.17	0.99	0.51
YTR-830H	0.43	0.78	1.64	0.30	ND	ND

(表中、NDは検出限界未満を示す。)

#### 参考実験例 2

1群3頭のイスに化合物120mg/kg(力価)を経口投与し、生体内利用率を検討したところ、42.03±4.14%を示した。

これら参考実験例により、明らかなように化合物Iは経口投与により高い血中濃度を示し、すぐれた吸収特性を示す。